

Thrombose beter te behandelen met "ECG van de stolling".

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C. (2002). Thrombose beter te behandelen met "ECG van de stolling". *Natuur en Techniek*, 70, 36-43.

Document status and date:

Published: 01/01/2002

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

A dark, high-magnification electron micrograph showing numerous small, irregularly shaped particles, which are blood platelets, some of which appear to be clumping together.

Coen Hemker

Prof dr Coenraad Hemker (1934) is hoogleraar-emeritus biochemie aan de Universiteit van Maastricht. Het grootste deel van zijn werkzame leven heeft hij zich met het mechanisme van de bloedstolling beziggehouden. Sinds zijn emeritaat in 1999 zet hij zijn onderzoek voort als directeur van het bedrijf Synapse, eigendom van de Universiteit Maastricht.

Trombose beter met 'ECG

Vasthechtende bloedplaatjes
Raakt de vaatwand beschadigd, dan komen de collageenvezels onder het endotheel bloot te liggen. Bloedplaatjes kleven aan deze vezels en krijgen uitstulpingen. Het proces van bloedstolling wordt in gang gezet.

Het besef dat bloedstolsels een hoofdrol spelen bij hartinfarcten en beroerten, begint steeds meer door te dringen. Onderzoekers uit Maastricht hebben een geautomatiseerd trombogram – een ‘elektrocardiogram van de stolling’ – ontwikkeld. Daarmee kan de stolbaarheid van bloed haarfijn worden voorspeld. De splinternieuwe methode wacht op grootschalige klinische toepassing.

te behandelen van de stolling'

Een trombosebeen mag dan pijnlijk zijn: met een sterftekans van één op duizend is het niet eens zo erg gevaarlijk. Ergens in de beenaderen gaat een stolsel vastzitten waardoor het been opzwelt. Dat gebeurt wanneer het bloed niet goed doorstroomt, dus als mensen lang en slapjes in bed liggen na operaties en bevallingen (een ‘kraambeen’). Of als het bloed om een of andere reden te gemakkelijk stolt, bijvoorbeeld door een aangeboren afwijking of door hormonale veranderingen, zoals zwangerschap en het gebruik van de pil. Trombose in de ade-

ren (veneuse trombose) komt niet zo vaak voor, al telt men toch bijna honderd gevallen per dag in Nederland en België.

Het is veel minder bekend dat een andere vorm van trombose in Nederland en België per dag zo’n duizend mensen treft, bij een kwart daarvan met dodelijk gevolg. Dat is de trombose in de slagaderen (arteriële trombose) die hartinfarct en beroerte veroorzaakt. In de hele westerse wereld is het de eerste en belangrijkste oorzaak van dood en invaliditeit. Van de vijftig miljoen doden op de hele aarde in 1990

stierven er twaalf miljoen aan arteriële trombose. Als kindersterfte en infectieziekten in de ontwikkelingslanden afnemen, zal het aandeel van deze trombose nog belangrijk toenemen.

Verstopping van een slagader(tje) maakt dat het weefsel achter de stop niet voorzien wordt van zuurstof en voedingsstoffen, en afsterft: een infarct. De ernst van de verschijnselen is afhankelijk van de grootte en de plaats van het getroffen gebied. Een klein herseninfarct leidt tot kortdurende, voorbijgaande verschijnselen. Grotere afsluitingen kunnen dodelijk zijn of

Bloedstolling

Dankzij het bloedstollingssysteem bloeden we niet bij het kleinste wondje dood. De keerzijde van de medaille is dat stollend bloed ook aan de basis ligt van trombose, hartinfarcten en beroerten.

Bloed stolt doordat het eiwitsplitsend enzym trombine ontstaat in een beschadigd bloedvat. Dit enzym zet fibrinogeen (een in bloedplasma opgelost eiwit) om in het onoplosbare fibrine. Daardoor stolt bloed, net zoals kaas (of liever wrongel) uit melk wordt gemaakt door lebmaagferment.

Lange tijd is gedacht dat dit de enige functie was van trombine, of in ieder geval de meest belangrijke. Het stollingsenzym heeft echter nog tientallen andere doelwitten, zoals membraaneiwwitten van de cellen van het bloed en van de vaatwand. De som van alle werkingen van trombine bevordert de hemostase (bloedstolling) maar helaas ook trombose. Hoe meer trombine, des te betere hemostase maar hoe meer trombose. Hoe minder trombine, hoe minder trombose maar des te slechtere hemostase.

Trombine is dus even noodzakelijk als 'gevaarlijk'. In het bloedplasma zit dan ook geen trombine maar een inactieve voorloper, het protrombine. In het protrombine zit trombine verborgen en het komt er uit als protrombine door een andere eiwitsplitser, het protrombinase, stukgeknipt wordt.

Protrombinase ontstaat op zijn beurt alleen in de buurt van een kapotte vaatwand. Een fantastisch regelmechanisme zorgt ervoor dat er pas een explosie van trombine



Intact bloedvat

De rode schijven zijn rode bloedcellen; de witte schijfjes bloedplaatjes. Tegen de bloedvatwand liggen endotheelcellen,

ontstaat bij een wond en dat die explosie in tijd en in plaats wordt beperkt tot die wond.

Een enzym is een katalysator. Trombine kan dus in principe oneindig doorwerken en steeds nieuwe cellen activeren en meer bloed doen stollen. De kleinste verwonding zou ons in bloedworst veranderen als het bloed niet ook eiwitten zou bevatten die trombine inactiveren. De afbraak door deze antitrombinen gaat langzamer dan de vorming van trombine, zodat trombine eerst ontstaat en daarna pas weer verdwijnt.

Het is zoiets als het volgieten van een bad zonder stop in de afvoer. Zolang je het er harder in giet dan het er uit kan lopen, stijgt het niveau. Hoe meer het niveau stijgt, hoe meer druk er op de afvoer staat en hoe harder het water wegloopt. Zodra je het water er minder snel ingiet dan het eruit stroomt, gaat het niveau dalen. Wanneer je ophoudt met gieten, is binnen enige tijd de badkuip weer leeg.

tot blijvende verlammingen en spraakstoornissen leiden.

Het gevaar van trombose is nog niet algemeen bekend omdat het nog geen gemeengoed is dat hartinfarct en beroerte trombotische ziekten – bloedstollingsziekten – zijn. Dat komt misschien omdat ook in de medische wereld dat inzicht betrekkelijk recent is. Tot ver in de jaren zeventig erkenden hartspecialisten dat niet. Daar is eigenlijk pas verandering in gekomen toen bleek dat ontstoppen van een kransslagader via een katheter of met stolseloplossende enzymen de overlevingskansen na een hartinfarct duidelijk verbeterde. Het was dan een logische gedachte dat je infarcten kon voorkomen door het bloed minder stolbaar te maken.

Goede test ontbreekt

Is het mogelijk de stolbaarheid van het bloed te verminderen en daarmee de kans op een infarct te verkleinen? Er is onderzoek gedaan bij patiënten die een eerste infarct hadden overleefd. Die lopen kans later nog eens een infarct te krijgen.

Die kans bleek te kunnen worden gehalveerd door het bloed minder stolbaar te maken. Hoe minder stolbaar, hoe minder infarcten. Het was om het even met welk geneesmiddel. Het belangrijkste is dat er een veilige zone bestaat: wanneer de stolbaarheid van het bloed ongeveer wordt gehalveerd, ontstaat er nog steeds geen groot gevaar van bloedingen terwijl de kans op een tweede hartinfarct toch ongeveer met de helft afneemt.

De behandeling geeft niettemin een iets verhoogd risico op bloeding en daarom geeft men hem alleen aan patiënten die een verhoogde kans op trom-

bose hebben – zoals diegenen die al eens een infarct hebben gehad.

Daarbij moet er voor gewaakt worden dat de behandeling niet 'doorschiet'. Aan de bloederziekte (hemofilie) kunnen we zien hoe gevaarlijk het kan zijn als de stolbaarheid van het bloed echt te laag wordt. Om dat gevaar te vermijden, moet de behandeling alleen gegeven worden waar het echt nodig is en moet hij precies gedoseerd worden. Maar: aan wie, en hoe?

Het beste zou zijn om te weten wie er het gevaar loopt om straks een infarct of een beroerte te krijgen. Trombose komt echter als een dief in de nacht, het infarct meestal als een donderslag bij heldere hemel. Zo werd een piloot, een week na zijn jaarlijkse verplichte totale checkup, tijdens een landing door een dodelijke hartaanval getroffen (gelukkig was er een attente co-piloot). Er bestaat geen goede algemeen geldige test om een tromboserisico op te sporen. Er be-



Beschadigd bloedvat

Beschadiging van de endotheelcellen legt het basaalmembraan (wit) en de collageenvezels in het subendotheel bloot. Plaatjes kleven aan deze vezels en krijgen uitstulpingen.



Groeijende plaatjesprop

De bloedplaatjes hechten aan het collageen, de bloedplaatjesprop (hemostatische of bloedstelpende prop) wordt groter en stopt uiteindelijk het lekken van het bloed uit het vat.

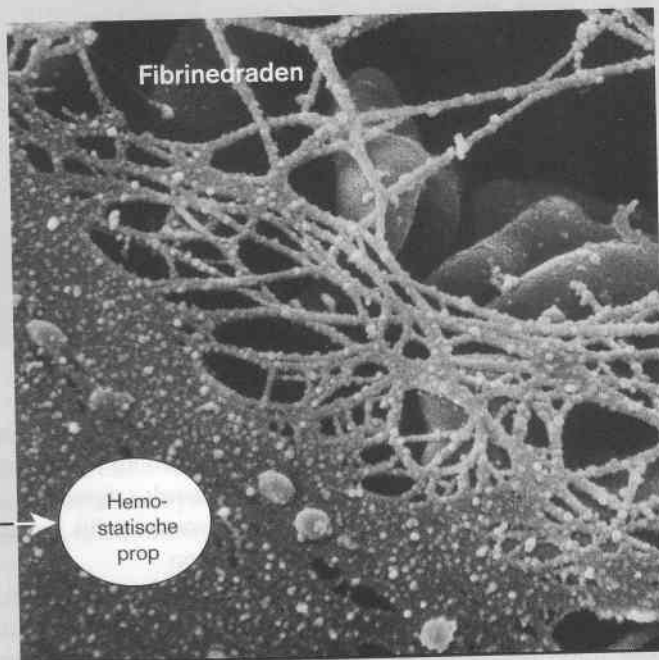
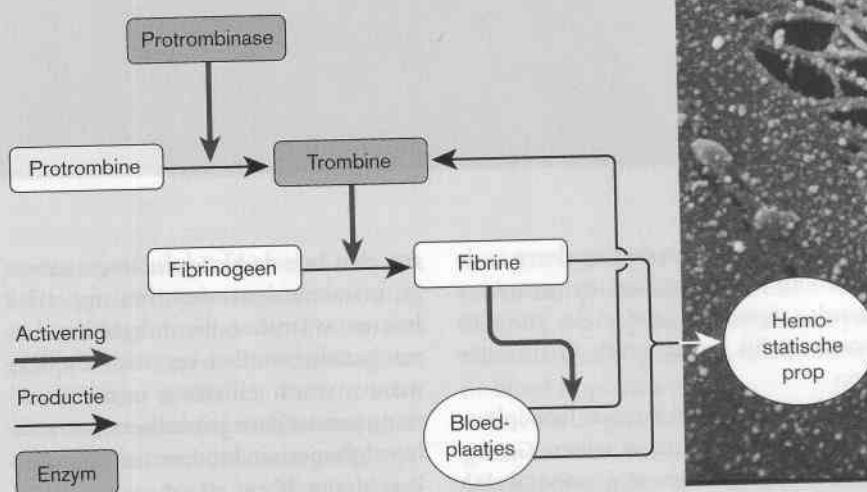


Afsluitende bloedstelpende prop

Tegelijk wordt in het beschadigd bloedvat trombine gevormd. Dit enzym zet fibrinogeen (een oplosbaar eiwit) om in het onoplosbare fibrine, dat met de bloedplaatjes een hecht netwerk vormt.

Vorming van een bloedstelpende prop

Fibrine stimuleert de productie van trombine in bloedplaatjes. Deze blijven op hun beurt aan de fibrinedraden hangen en er vormt zich een hemostatische (bloedstelpende) prop.



staat ook geen test om een van de belangrijkste factoren daarbij – verhoogde bloedstolbaarheid – vast te stellen.

Het is beter gesteld met de testen om verlaagde stolbaarheid te meten. De trombosediensten meten het effect van bloedverdunnende geneesmiddelen (vitamine K-antagonisten) door een stollings-test uit te voeren die door wereldwijde samenwerking zodanig gestandaardiseerd is, dat hij betrouwbare uitkomsten geeft. Voor de bloedverdunnende injecties

na een operatie is weer een andere stolltest nodig die niet gestandaardiseerd kan worden. Modernere middelen kunnen helemaal niet gecontroleerd worden; voor het gemak nemen we aan dat het niet hoeft, omdat een standaarddosering redelijke resultaten geeft.

Er is dus grote behoefte aan een algemene test voor te hoge of te lage stolbaarheid van het bloed, vergelijkbaar met de bloedsuikerbepaling voor diabetes of de bloeddrukmeting voor hypertensie.

De laatste vijftien jaar hebben we gepoogd zo'n test te ontwikkelen en we menen een heel eind gevorderd te zijn.

Bloedplaatjes remmen

Bloedplaatjes zijn de kleinste bloedcellen, er zitten er miljoenen van in iedere druppel bloed. Als ze door een wond stromen, plakken ze massaal aan het bloot gekomen bindweefsel en aan elkaar en vormen zo de afsluitende prop (hemostatische plug of prop).

Afscheurende plaque
 Bloedplaatjes zien het verschil niet goed tussen een afscheurende atherosclerotische plaque en een wond. De gevolgen: een afgesloten bloedvat en een infarct.

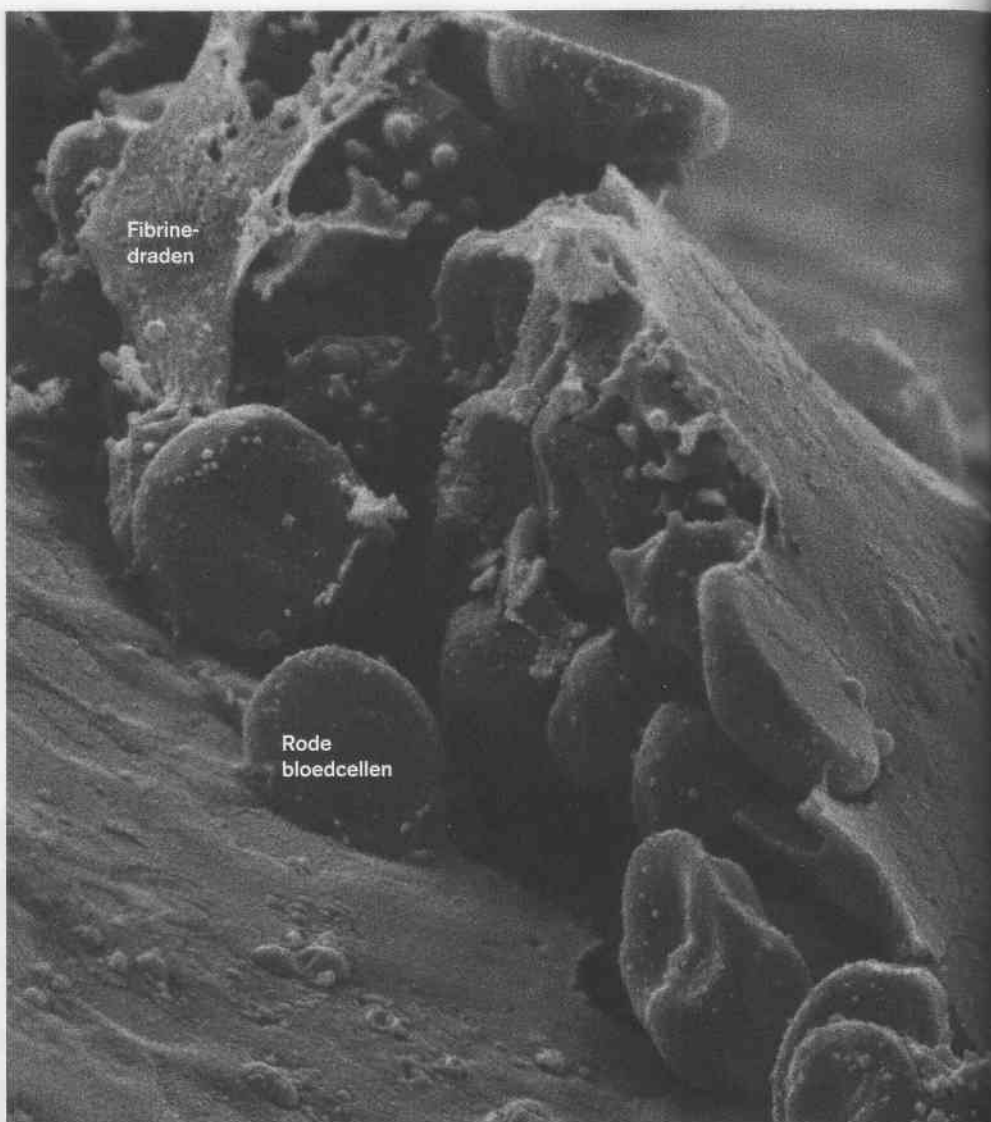
Als er echter een atherosclerotische plaque (een soort vetpuist in een door aderverkalking aangetaste slagader) scheurt, zien de bloedplaatjes het verschil niet goed met een wond en sluiten ze het vat af, met een infarct als gevolg. Aspirine remt de bloedplaatjes en helpt daarom – een beetje – tegen infarcten. Bloedplaatjes remmen lijkt dus een alternatief voor het remmen van de bloedstolling.

Trombose in de aderen is stolling-waar-die-niet-hoort; trombose in de slagaderen komt door een plaatjesprop-waar-die-niet-moet-zijn. Dat idee wordt gesteund doordat een bloedprop (trombus) in de aderen eruit ziet als een stolsel; een trombus in de slagaderen bevat weinig direct herkenbaar gestold bloed en ziet er, ook onder het microscoop, uit als een klont bloedplaatjes.

De oorzaak van slagadertrombose (arteriële trombose) is dan ook langdurig gezocht bij de bloedplaatjes en niet in de trombinevorming. Maar toch: als men bij patiënten die een eerste hartinfarct gehad hebben antistollingsbehandeling geeft, kan men een tweede infarct voorkomen, of tenminste flink uitstellen. Dus: trombinevorming verhinderen remt ook arteriële trombusvorming.

Wat zich op het eerste gezicht presenteert als twee alternatieve scenario's – bloedstolling en plaatjesaggregatie – is in wezen hetzelfde proces dat zich anders voordoet bij verschillende bloedstroomsnelheden.

Trombine ontstaat in het eerste klontje bloedplaatjes. In langzaam stromend bloed kan de trombine die uit dat klontje komt veel bloed daaromheen doen stollen. Een stolsel in de aderen heeft dan ook een plaatjesrijke 'kop' van enkele millimeters en een 'staart' van gestold bloed die wel meer dan tien centimeter



lang kan worden. In de slagaderen is de stroming zo groot dat de trombine wordt afgevoerd, zodat de trombus voornamelijk bestaat uit de plaatjesrijke kop.

In beide gevallen werken bloedplaatjes en plasma dus nauw samen. Geactiveerde bloedplaatjes zijn noodzakelijk voor trombinevorming en trombinevorming is noodzakelijk om bloedplaatjes te activeren. De grote meerderheid van alle tromboseonderzoekers bestudeerde echter plaatjesreacties in plasma waarin geen trombine gevormd kon worden. De rest keek naar het stollingsstelsel in plaatjesvrij plasma. De samenwerking tussen plaatjes en plasma bleef daarbij uit het zicht.

Belangrijke samenwerking

Hoe belangrijk die samenwerking was, werd duidelijk toen collega's Bevers en Zwaal in 1979 in ons laboratorium lie-

ten zien hoe de bloedplaatjes, wanneer ze geactiveerd worden, het oppervlak leveren waardoor de stolreacties duizendvoudig worden versneld. Op deze manier wordt efficiënte trombinevorming precies daar gelokaliseerd waar de bloedplaatjes aan bindweefsel en aan elkaar kleven: in een wond.

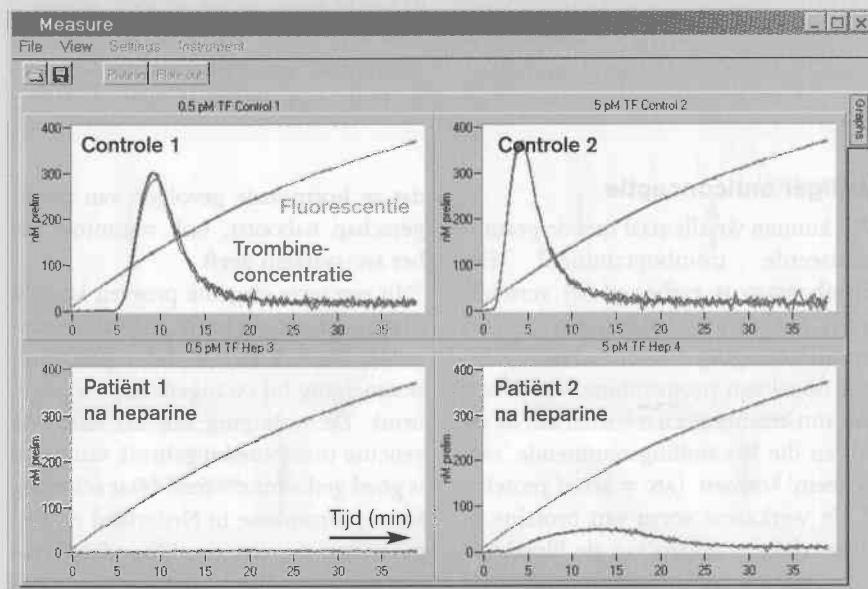
Kortom, bloedplaatjes en het plasmatische stollingsstelsel zijn onderdelen van een ondeelbaar hemostatisch mechanisme. De artificiële scheiding tussen bloedplaatjes- en stollingsonderzoek heeft ons veel kennis over bomen opgeleverd maar stond het zicht op het bos behoorlijk in de weg.

Metten van trombinevorming in plaatjesrijk plasma bleek een goede manier om meer van de interacties tussen plasma en bloedplaatjes te begrijpen. Allereerste cellulaire mechanismen waarvan bekend was dat ze dienden voor het vastplakken van de bloedplaatjes op een

Trombogram meet ontstaan en verdwijnen van trombine

De curve die het ontstaan en verdwijnen van trombine in stollend bloed weergeeft, noemen we het trombogram.

Het bloed stolt zodra er een klein beetje trombine is; het begin van de curve valt dus samen met de stollingstijd. De snelheid van stijging en de piek die bereikt wordt, zeggen iets over de efficiëntie van het proces. Het oppervlak onder die curve geeft de hoeveelheid werk weer die trombine gedurende zijn korte leven in het stollende bloed kan verzetten. Als we ieder trombinemolecuul zien als een individueel 'arbeider', dan vertegenwoordigt dit oppervlak het aantal 'manuren' dat ze samen aan hun taak kunnen besteden (de zogenoemde endogene trombinepotentiaal of ETP).



Automatisch trombine meten

Aan het stollende plasma wordt een stof toegevoegd die door het enzym trombine in een meetbaar (fluorescerend) product wordt omgezet. Vervolgens wordt de trombine-concentratie in de tijd wiskundig afgeleid uit de snelheid van die omzetting. De stolling van de met het antistollingsmiddel heparine behandelde patiënten (onder) begint later en het oppervlak onder de curve (ETP) is lager.

onderlaag of aan elkaar, bleken ook een rol te spelen bij de trombinevorming. Suzette Béguin vond dat fibrine, het eindproduct van de bloedstolling, de bloedplaatjes aanzet tot verdere actie, waardoor weer meer trombine ontstaat. Zo groeit een hemostatische prop – gelukkig – door totdat het bloedvat is afgesloten, maar – helaas – een trombus ook. Aspirine en andere antitrombotica die ontwikkeld waren als bloedplaatjesremmers, bleken zonder uitzondering ook trombinegeneratie te remmen. Uit al deze proeven werd duidelijk dat we, door de trombinevorming te meten in plaatjesrijk plasma, de natuurlijke functie van het stollings- en trombose-systeem goed konden meten.

Trombinevorming meten

Voor bloeding en trombose is het trombogram wat het electrocardiogram ('hartfilmpje') is voor de hartslag: een precie-

se registratie van het fysiologische proces en zijn afwijkingen. Het electrocardiogram wordt gemeten aan de hele patiënt; het trombogram aan een monster-tje bloed of plasma.

Bloed is zo geprikt, maar een trombogram is niet een-twee-drie gemaakt. Met z'n drieën kon je – als je heel hard doorwerkte – zes trombogrammen maken in een halve dag. Dat maakt zo'n proef totaal ongeschikt voor acute diagnostiek ("Is het een hartinfarct of een galaanval?", of "Betreft het een trombosebeen of gordelroos?"). Laat staan voor het doen van de grote aantallen bepalingen die nodig zijn voor epidemiologisch onderzoek ("Wie gaat er een hartinfarct krijgen?") of om het effect van geneesmiddelen – oude zowel als nieuwe – te meten.

Wij ontwikkelden daarom een test om het trombogram eenvoudig en automatisch te bepalen. Al in 1980

kwam Béguin, toen te Parijs, op het idee aan het stollende plasma een stof toe te voegen die door trombine in een meetbaar product wordt omgezet, om vervolgens de trombinevorming af te leiden uit de snelheid van die omzetting.

Het principe was eenvoudig. Het heeft echter tot dit jaar geduurd voor we dat zo hadden ontwikkeld dat de concentratie van trombine in stollend plasma direct on-line op het scherm van de computer verschijnt gedurende het stollingsproces, en dat van tientallen monsters tegelijk. Nu kunnen we het trombogram meten van velerlei patiënten en het effect meten van allerlei geneesmiddelen.

Onze methode is nog te nieuw om al grootschalige klinische toepassing gevonden te hebben. Uit de resultaten met meer ingewikkelde methoden kunnen we de goede perspectieven voor het nieuwe systeem afleiden.

Veiliger anticonceptie

Wat kunnen we allemaal met de geautomatiseerde trombogrammen? Het trombogram is verhoogd bij verschillende aangeboren afwijkingen die een tromboseneiging veroorzaken, zoals een teveel aan protrombine, een tekort aan anti-trombine en tekorten aan de eiwitten die het stollingsremmende 'APC-systeem' vormen. (APC = actief proteïne C, de werkzame vorm van proteïne C. Deze 'veiligheidsklep van de bloedstolling' inactieveert stollingsfactor V. Als stollingsfactor V niet wordt geremd, krijg je meer stolling.)

De functie van dit laatste systeem wordt ook beïnvloed door hormonen. In de zwangerschap wordt de werking van het APC-systeem hormonaal geremd. Het is dus te verwachten dat ook 'de pil', die bevruchting voorkomt om-

dat ze hormonale gevolgen van zwangerschap nabootst, ook remming van het APC-systeem geeft.

In een serie elegante proeven konden Rosing en zijn team dit inderdaad aantonen. Dat verklaart de verhoogde tromboseneiging bij zwangerschap en pilgebruik. De verhoging van het risico op veneuse trombose bij gebruik van de pil is goed gedocumenteerd. Naar schatting komt piltrombose in Nederland en België tussen de vier- en vijfhonderd maal per jaar voor. Dat is niet veel als je bedenkt dat ongeveer drie miljoen vrouwen de pil gebruiken. Het risico om er aan te sterven is gering: ~ 0,5%, twee à drie vrouwen per jaar. Dat is weliswaar weinig vergeleken bij de risico's van zwangerschap en abortus maar toch te veel voor een pil die je 'voor je plezier' neemt.

Door de grote gevoeligheid van de geautomatiseerde trombinemeting is het mogelijk de veranderingen in het APC-systeem precies te kwantificeren. Dat geeft de mogelijkheid om pillen met een minimaal risico te vinden.

Betere trombosepreventie

Ook bij meten van de effecten van bloedverdunners biedt het trombogram nieuwe kansen. Drie goed werkende antitrombotische geneesmiddelen (vitamine K-antagonisten, heparine en directe trombineremmers) werken op drie verschillende manieren (zie figuren hiernaast). Deze drie geheel verschillende werkingsmechanismen hebben hetzelfde gevolg: in het trombogram ziet men minder trombine ontstaan en in de praktijk ziet men minder trombose.

De drie therapieën moeten tegenwoordig nog worden getest met ten minste drie verschillende soorten stollingstesten. Met het trombogram kan één proef volstaan en kan men ook combinatietherapieën meten. Dat is praktisch, maar het duidt ook op iets veel belangrijkers: het trombogram lijkt een test te zijn die een essentiële eigenschap van het stollingssysteem weergeeft en niet één die op een of andere manier – nu eens zus en dan weer zo – meevariëert, zoals een stoltijd. Omdat de bloedplaatjes sommige antitrombotica heftig tegenwerken (heparine bijvoorbeeld) en andere niet, krijgt men door het meten van het trombogram in plaatjesrijk plasma ook een betere indruk van wat een middel in de patiënt doet.

Wij zagen dat alle antistollingsmiddelen, ook de bloedplaatjesremmers, zonder uitzondering een verlaging van het trombogram veroorzaakten. Alle antistollingsmiddelen geven een significante trombosevermindering, maar geven geen grotere kans op bloedingen als de endogene trombinepotentiaal ETP (de gezamenlijke werktijd van alle trombinemolecu-

Een ingebouwde tijdbom

Is het geen evolutionaire 'constructiefout' dat ons bloed zo gemakkelijk stolt? Nee dus. Er vloeit namelijk nogal wat bloed bij de strijd om het bestaan. Bij zoogdieren stelt de voortplanting bovendien de hoogste eisen aan bloedstelping. Het motto is: niet doodbloeden – noch bij de bevalling, noch bij de jacht – vóórdat we ons hebben kun-

nen voortplanten. Dat er daarmee een tijdbom werd ingebouwd die afgaat nádat er al nageslacht is, kan geen invloed meer hebben op de evolutie.

Trombose ontstaat in slagaderen die zijn aangetast door aderverkalking. Het is dus een ziekte van de oudere leeftijd en ligt daarmee buiten het gebied waar de evolutie invloed op heeft. Zolang de gemiddelde levensduur van de volwassenen onder de vijftig lag – gedurende meer dan 99% van de tijd dat de mens op aarde is – merkte je daar niets van. Inmiddels wel: de helft van de bevolking overlijdt zo'n tien, twintig jaar eerder dan biologisch mogelijk is. Dit omdat we rondlopen met een stollingssysteem dat het te goed doet voor steeds ouder wordende mensen met een luxe levensstijl van friet en hamburgers.

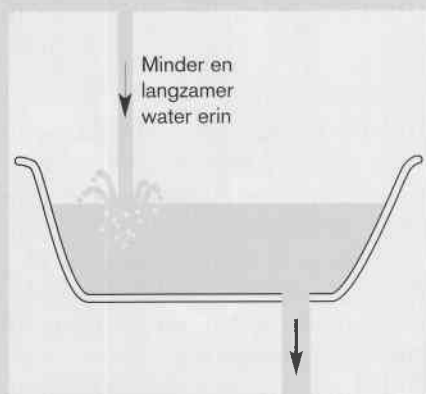


Badkuipmodel van tromboseremming

De vorming van trombine is te vergelijken met het volgieten van een badkuip zonder stop. Om trombose te verhinderen, moet er minder water in de badkuip komen.

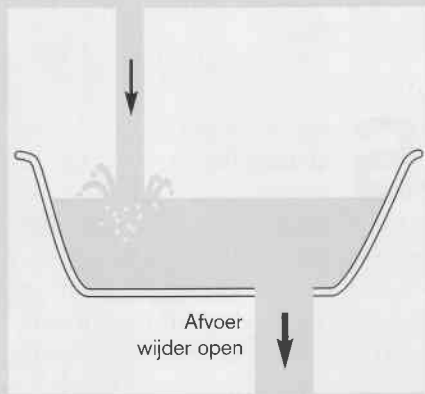
Dat kan op drie manieren: door er minder in te gooien, door de afvoer wijder te maken en door het er op andere manier uit te laten verdwijnen, bijvoorbeeld door verdamping.

Drie goed werkende antitrombotische geneesmiddelen werken inderdaad op die drie verschillende manieren.



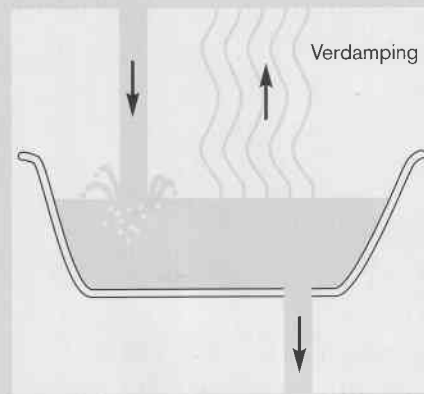
Vitamine K-antagonisten

Orale antistolling (de bloedverdunnende middelen van de trombosedienst) vermindert de hoeveelheid protrombine in het bloed en de snelheid waarmee het wordt omgezet; oftewel: er wordt minder en langzamer water in de badkuip gestort.



Heparine

De injecties na operaties doen niets aan de trombinevorming maar laten trombine sneller verdwijnen door de werking van antitrombine te versterken: de afvoer gaat wijder open.



Directe trombineremmers

Middelen als hirudine en melagatran binden en inactiveren trombine direct: ze verwijderen het enzym ter plekke: het is alsof het water in de badkuip verdamt.

len, zie kader op pag. 41) tussen 20 en 40% van zijn normale waarde kan worden gehouden. We verwachten daarom dat het meten van het trombogram een wezenlijke verbetering kan betekenen van de praktijk van de trombosepreventie.

Betere bloedverduuners

Het ideale antistollingsmiddel (anti-tromboticum) is een pil die je één keer per dag neemt, waarvan de werking altijd en bij iedereen hetzelfde is en die nooit kans geeft op bloeding of andere bijwerkingen. Dat middel is er nog niet. Orale antistolling moet nauwkeurig worden gecontroleerd, heparines moeten worden geïnjecteerd, aspirine helpt niet genoeg. Andere, minder gebruikelijke middelen hebben weer andere nadelen. Het blijft dus zoeken naar betere medicijnen.

De strategie daarbij is meestal de volgende: eerst bepaalt men een therapeutisch mikpunt, een nauwkeurig omschreven functie ergens in het stollings- of bloedplaatjesmechanisme. Dan verzint men een eenvoudige biochemische test die

bepaalde geïsoleerde functie meet. Die gebruikt men vervolgens om uit duizenden verschillende stoffen de beste remmers te vinden.

Als men die te pakken heeft, beginnen de moeilijkheden pas. In de patiënt zijn een hoop reacties mogelijk die in een biochemische test zijn uitgesloten. De verrassingen zijn dan ook niet van de lucht als men een stof die werkzaam is in de reageerbuis uitprobeert bij proefdieren. Na de proefdieren komen de vrijwilligers en het klinische onderzoek en meestal is men vijf jaar en tientallen miljoenen euro's verder voordat men weet of de patiënt er wat aan heeft.

Al onze ervaring wijst erop dat ieder werkzaam antitromboticum, onafhankelijk van zijn werkingswijze, het trombogram vertraagt en/of verlaagt. Dat kan het farmaceutisch onderzoek een heel eind vergemakkelijken. Het automatische trombogram zou niet alleen allerlei chemische bepalingen en stollingstests kunnen vervangen maar ook het gebruik van proefdieren enorm

kunnen beperken, en tegelijkertijd het onderzoek bij vrijwilligers en bij patiënten veiliger maken.

Behalve bij tromboseneiging en trombosebehandeling bleek het trombogram ook zijn nut te hebben bij het diagnosticeren van bloedingsneigingen. We hebben de stellige indruk dat we met het trombogram eindelijk de algemene test voor de hemostatisch-trombotische functie van het lichaam te pakken hebben: het electrocardiogram van de bloedstolling!

Informatie

Over het trombogram:
www.thrombin.com

Over trombose in het algemeen:
trombose.startkabel.nl
www.trombosedienst-leiden.nl
www.kulak.ac.be/facult/wet/scheikunde/onderzoek/trombose.htm